

**Über den Einfluß von Furosemid auf die Nierenfunktion
der Ratten bei experimenteller Oligo-Anurie
durch Entblutungskollaps**

von
Kurt Bauereiß
aus
Nürnberg

1972 № 44 1

Aus der 4. Medizinischen Klinik
der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. U. Gessler

**Über den Einfluß von Furosemid auf die Nierenfunktion
der Ratten bei experimenteller Oligo-Anurie
durch Entblutungskollaps**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Kurt Bauereiß

aus

Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. G. Koch

Referent: Prof. Dr. U. Gessler

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 5.7.1972

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Definition des akuten	
Nierenversagens	1
Hypothesen zur Pathogenese des akuten	
Nierenversagens	1
Klinischer Verlauf des akuten	
Nierenversagens	4
Wirkungsmechanismus von Furosemid	5
Fragestellung	11
Methode	13
Bemerkungen zur Methode	15
Ergebnisse	17
Inulinkonzentration im Plasma	17
Harnausscheidung	18
Inulinkonzentration im Urin	19
Inulinausscheidung im Urin	20
Glomeruläre Filtration	23
T/P - Quotient	24
Filtratbezogene Diurese	25
Zusammenfassung der Ergebnisse	27
Besprechung der Ergebnisse	28
Zusammenfassung	39
Literatur	42

EINLEITUNG

Ein akutes Nierenversagen ist eine akute Nierenfunktionsstörung, in deren Verlauf es zu einem völligen Ausfall der Nierenleistung kommen kann.

Die älteste Auffassung über die Genese des akuten Nierenversagens geht von einer mechanischen Obstruktion der Tubuli durch ausgefällte Pigmentzylinder nach unverträglichen Bluttransfusionen (PONFICK 1875), bzw. Chromatvergiftungen (KABIERKE, 1880), aus.

Gegen diese Theorie sprechen Befunde von GESSLER u. M. (1962, 1964). Sie fanden bei Anurie durch Hämatinvergiftung eine Verlängerung der tubulären Passagezeit mit sekundärer Zylinderbildung. Die Tubuluszylinder lassen sich nach intravenöser Mannitgabe ausschwemmen. Widerlegt wurde diese Verstopfungstheorie auch am Beispiel der Sublimatnieren durch die Untersuchungen von FLANIGAN, KHURI und OKEN (1963).

Das Vorkommen großer ödematöser Nieren beim akuten Nierenversagen führte zu einer Theorie, die die Oligo-Anurie dieses Krankheitsbildes mit einer intrarenalen Drucksteigerung erklärt. Dieser Theorie nach kommt es durch ein interstitielles Ödem des Nierengewebes zu einer Steigerung des intrarenalen Druckes, dadurch zur Verminderung oder Aufhebung des effektiven Filtrationsdruckes und somit zur Oligo-Anurie (ABESHOUSE 1945;

MELNICK 1947; ZOLLINGER). Gegen die pathogenetische Bedeutung des interstitiellen Ödems als Ursache einer intrarenalen Druckerhöhung spricht, daß es bei anurischen Fällen nicht ganz selten fehlt (BRUN 1954; DARNADY und STRANACK 1957), andererseits aber auch im polyurischen Stadium vorhanden sein kann (SMITH 1958; BOHLE und JAHNECKE 1964).

Für das Crush-Syndrom vermutete BYWATERS (1944), daß die Myo- und Hämoglobinausfällungen toxisch auf die benachbarten Tubulusepithelien einwirkten und so proximal von den Zylindern zu einer Resorptionsminderung mit konsekutivem intratubulärem Druckanstieg, Tubuluserweiterung bis zur Ruptur der Basalmembran und anschliessendem Übertritt des Primärharnes ins Interstitium führen. Eine unselektive, passive Rückdiffusion des Primärharnes durch die geschädigten Tubulusepithelien wurde von Oliver (Tubulorhexis, 1951) als Ursache der Oligo-Anurie beim akuten Nierenversagen des Menschen angesehen. GESSLER u. M. (1966) fanden bei Hämatinvergiftungen nach der Methode von STEINHAUSEN lichtmikroskopisch keine Diffusion von Lissamingrün in das Interstitium. THOENES (1968) fand nach intravitaler Kaliumzyanidvergiftung des Tubulus eine geringfügige intratubuläre Ferritindiffusion. Seiner Auffassung nach ist sie aber zu gering

um eine Anurie erklären zu können.

Im Schock kommt es durch Blutdruckabfall zum Absinken, in schweren Fällen zum völligen Sistieren der glomerulären Filtration. Van Slyke bildete den Begriff der Schockniere, da intrarenale Durchblutungsstörungen auch bei Fällen mit geringem Blutdruckabfall zur Anurie führen können. Die histologischen Veränderungen am Tubulussystem wurden mit einer Ischämie begründet. Nach SARRE und GESSLER muß neben dem Schock noch mindestens ein weiterer Kausalfaktor bestehen, damit es zur Anurie kommt. Auch läßt sich mit der Schockniere nicht erklären, weshalb die Anurie nach Beseitigung der Schockursache bestehen bleibt.

Die Pathogenese des akuten Nierenversagens läßt sich mit den oben genannten Theorien nicht befriedigend erklären. Neuere Befunde weisen darauf hin, daß die Ursache des akuten Nierenversagens in einer tubuloglomerulären Funktionsstörung zu suchen ist. Nach GESSLER u.M. (1964) kommt es bei einer akuten Anurie entweder während der verlangsamten Tubuluspassage zur Resorption des verminderten Filtrates, oder es liegt ein völliger Filtrationsstop vor. Die tubulären Funktionsstörungen führen zum Anstieg der Natriumkonzentration im fröhdistalen Tubulus. Nach Thuraus Hypothese, die inzwischen von ihm selber nicht mehr auf-

rechterhalten wird, führen die erhöhten Natriumkonzentrationen zur Reninausschüttung und damit zur Angiotensinbildung. Das Angiotensin bewirkt dann eine Konstriktion der Vasa afferentia. Die Filtration sinkt ab und es kommt zur Verlangsamung der Tubuluspassage mit Anreicherung toxischer Substanzen und dadurch bedingter erneuter Tubulusschädigung. Die Filtratabnahme im Schock ist sowohl durch die Ischämie als auch durch die Verminderung des Blutvolumens und sekundär durch Störungen des Elektrolythaushaltes bedingt. Die Intoxikation führt zu Tubulusschädigung und Ischämie und teilweise über den Schock zur Verminderung des zirkulierenden Volumens.

Klinisch kann man das Krankheitsbild in drei Stadien unterteilen:

- 1) Das Schädigungs- oder Entwicklungsstadium
- 2) Die oligo-anurische Phase
- 3) Das Stadium der Polyurie und Erholungsphase

In der Schädigungsphase kommt es zu einer tubulären Funktionsstörung, verbunden mit einer Abnahme des glomerulären Filtrates. Daraus ergibt sich eine Oligo-Anurie. Bei nur geringem Anstieg des Filtrates kommt es zur Polyurie, da wegen der Tubulusschädigung das

Filtrat nur schlecht resorbiert werden kann. Eine Anurie ist beim akuten Nierenversagen nicht obligatorisch. Statt einer Anurie kann nur eine Oligurie oder in leichteren Fällen eine Polyurie vorliegen. Beginn, Schwere und Dauer der oligo-anurischen Phase sind von der Intensität und dem Zusammenwirken verschiedener Noxen abhängig. Je ausgeprägter das initiale Schocksyndrom und je stärker die nephrotoxische Schädigung ist, desto schneller tritt die Oligo-Anurie auf und desto schwerer ist die klinische Symptom^aatik des akuten Nierenversagens. Therapeutisch versucht man, möglichst frühzeitig einzugreifen, und die volle Entwicklung der Störung zu verhindern. Erfahrungsgemäß kann man mit Mannit eine osmotische Diurese erzwingen. Man kann damit erreichen, daß die oligo-anurische Phase übersprungen wird. An das Entwicklungsstadium schließt sich dann die polyurische Phase an. Damit wird die intratubuläre Anreicherung von Toxinen verhindert und somit die Möglichkeit der Entwicklung eines Tubulusschadens geringer. Neben Mannit wird zur Therapie des akuten Nierenversagens auch Furosemid herangezogen.

Die diuretische Wirkung von Furosemid beruht auf einer Hemmung der Natrium- und damit auch der Wasserresorption im tubulärem System.

Die Verminderung der Natriumresorption kann auf einer Hemmung des aktiven Natriumtransportes oder auf einer veränderten Natriumpermeabilität der luminalen oder peritubulären Tubuluswand beruhen (Fülgraff). Versuche über das Verhältnis von Natriumresorption zu O_2 -Verbrauch an der Hundeniere sprechen für eine Veränderung der Natriumpermeabilität der peritubulären Tubuluswand. Es kommt dadurch zu einer Zunahme des passiven Rückstromes von Natrium aus dem peritubulären Spalt in das Tubuluslumen und damit zu einer Abnahme der Nettoresorption von Natrium (Fülgraff und M.).

Hierbei liegen die Angriffspunkte des Furosemids im proximalen Tubulus, in der Henleschen Schleife und im distalen Tubulus (BUCHBORN 1963, BUCHBORN und ANASTASAKIS, BRENNER u.M., DEETJEN 1965 und 1969, HOLZGREVE u.M. 1965, MENG 1968 und 1970, SUZUKI u.M., VORBURGER 1964). Die Resorptionshemmung wirkt sich nur bei kleinen Filtraten im proximalen Tubulus aus (DEETJEN 1966). Bei großen Filtraten kann sie durch den im folgenden beschriebenen Mechanismus ausgeglichen werden:

Bei unveränderter glomerulärer Filtrationsrate kommt es unter Furosemid zu einem starken Anstieg der Durchströmungsrate im distalen Tubulus. Ein unflexibler

Bezirk, der wahrscheinlich am Ende der Sammelrohre liegt, läßt den intratubulären Druck im distalen Tubulus ansteigen. Von hier breitet sich der erhöhte intratubuläre Druck retrograd aus. Es kommt im proximalen Tubulus zur Erhöhung des intratubulären Druckes und zur Lumenerweiterung. Folge ist eine verlängerte Kontaktzeit des Tubulusinhaltes mit der Tubuluswand. Das Produkt aus Reabsorptionskapazität und Kontaktzeit bleibt in der Größenordnung antidiuretischer Kontrolltiere, solange der Tubulus dilatiert ist (DEETJEN 1969). Bei normalem Hydrationszustand führen Diuretika im akuten Versuch immer zu einer Tubulusdilatation. Die Tubulusdilatation beruht auf einem Anstieg des intratubulären Druckes (DEETJEN, HOLZGREVE, 1969). Dieser Druckanstieg verringert den effektiven Filtrationsdruck. Der effektive Filtrationsdruck berechnet sich wie folgt:

effektiver Filtrationsdruck = Differenz der hydrostatischen Drucke im Kapillarlumen und Kapselraum minus der Differenz der kolloidosmotischen Drucke in Blutplasma und Ultrafiltrat (ULLRICH). Man muß daher erwarten, daß jedes Diuretikum mit ausschließlich tubulärer Wirkung die glomeruläre Filtrationsrate vermindert. Dies gilt nicht für Furosemid. Nach Applikation

von Furosemid kommt es zu einem Anstieg des glomerulären Kapillardruckes, der etwa dem Anstieg des intratubulären Druckes entspricht. Dadurch bleibt der effektive Filtrationsdruck und damit das Glomerulumfiltrat auch bei hohem Harnfluß konstant (KRAUSE, KOCH, OCHWADT). Der Anstieg des glomerulären Kapillardruckes ist verbunden mit einer Zunahme der Nierendurchblutung (BIRTCH u.M. 1967, FÜLGRAFF u.M. 1969, SCHIRMEISTER und WILLMANN, VORBURGER u.M. 1968). Furosemid führt bei sinkender glomerulärer Filtrationsrate zu einem Anstieg der fraktionellen Flüssigkeits- und Natriumausscheidung (DEETJEN 1969, REUBI und VORBURGER 1966). Als Ursachen dieses Anstieges werden die folgenden Mechanismen diskutiert:

- 1) Bei absinkendem Glomerulumfiltrat nehmen intratubulärer Druck und Tubulusradius ebenfalls ab. Damit sinkt auch die Kontaktzeit der intratubulären Flüssigkeit mit der Tubuluswand ab. Die verminderte Natriumresorption im proximalen Tubulus wird dann nicht mehr durch eine verlängerte Kontaktzeit ausgeglichen. Es wird weniger Natrium und damit auch weniger Wasser aus dem Tubulus resorbiert. Die fraktionelle Natrium- und Wasserausscheidung steigt an. Dies gilt nur, wenn Änderungen der tubulären Durchflussrate begleitet werden (DEETJEN 1969) von entsprechenden Änderungen des Glomerulumfiltrates.

2)

Als Ursachen der differenten relativen Wirkungsstärken können auch humorale Faktoren diskutiert werden. Nach akuter Natriurese, verbunden mit einer gleichzeitigen Abnahme des Volumens, kann es zu einer schnellen Aktivierung der Reninfreisetzung kommen. Dadurch steigt die Menge des zirkulierenden Angiotensins an. Der Anstieg des Angiotensinspiegels führt zu einem Anstieg des Plasmaaldosteronspiegels (ROSENTHAL u. M., 1968). Unterstellt man, daß Nierengesunde durch stärkere absolute Flüssigkeits- und Natriumausscheidung auch eine stärkere Reninfreisetzung aufweisen, könnte das entstehende Angiotensin über einen direkten tubulären Effekt und/oder verminderte Na-filtred load (THURAU 1969) zu einer Interferenz mit der natriuretischen Wirkung des Diuretikums führen. Bei niereninsuffizienten Patienten wäre demgegenüber eine geringere Reninfreisetzung und damit geringere Angiotensinwirkung zu erwarten (HEIDLAND u.M. 1969)

3)

Eine akute Hypovolämie führt zu einem Anstieg der Brenzkatecholaminausscheidung. Auch nach Fu-

rosemid wird eine erhöhte Brenzkatecholamin-ausscheidung als Folge eines erhöhten Plasmaspiegels beobachtet. Der Anstieg der Ausscheidung steht in direkter linearer Korrelation zu Glomerulumfiltrat und Harnausscheidung. Unter der Voraussetzung, daß Katecholaminbestimmungen im Harn repräsentativ für die Plasmakonzentration sind, würden die antidiuretischen und natriumretinierenden Eigenschaften von Adrenalin und Noradrenalin bei Normalpersonen stärker sein als bei niereninsuffizienten Patienten (HEIDLAND u.M. 1969).

Der größte Teil des Furosemids tritt in die tubuläre Flüssigkeit durch tubuläre Sekretion ein. Die maximale Sekretionsrate hängt vom intratubulären Urinfluß ab und wird von einer kritischen Konzentration der sezernierten Substanz in der tubulären Flüssigkeit begrenzt. Es ist dabei nicht entschieden, ob lediglich das intratubulär angehäuften Furosemid die Kochsalz- und Wasserresorption hemmt, oder ob ein zusätzlicher Effekt des Furosemids im peritubulären Blut besteht (DEETJEN 1966). Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten führt Furosemid zu bedeutsamen Veränderungen von Harnfluß und Natriurese dann, wenn das Glomerulumfiltrat ein bestimmtes Mindestmaß überschreitet. Die Größe der beobachteten Diurese scheint dabei proportional dem Ausmaß der Verminderung der Filtrationsrate (GREGORY, DURETT, ROBINSON und CLAPP).

Bei chronischer Niereninsuffizienz scheint eine Therapie mit 600 bis 800 mg Furosemid i.v. pro Tag lebensverlängernd zu wirken, wenn damit eine tägliche Diurese über 3000 ml erreicht wird. (FRITZ u. M.). Heidland u.M. fanden bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz einen von der Furosemiddosis abhängigen Anstieg der glomerulären Filtrationsrate (1971).

Bei akuten Nierenversagen hat sich Furosemid in einer Dosis von 500 mg i.v. bewährt. So fand Castro bei Untersuchungen an Patienten mit akutem Nierenversagen, daß bei einer Dosis von 500 mg Furosemid i.v. täglich die anurische Phase bei einem Teil der Patienten ausblieb und bei einem anderen Teil verkürzt war.

Bisher ist es nicht möglich, das akute Nierenversagen des Menschen im Experiment genau nachzuahmen. Es gibt aber einige Methoden, die es erlauben, beim Tier für kürzere oder längere Zeit eine akute Anurie herbeizuführen. Bei einigen dieser Verfahren ist die Entstehungsweise der akuten Anurie bekannt, wie etwa beim Entblutungskollaps. Die akute Anurie im hämorrhagischen Schock dient in den vorliegenden Untersuchungen als Modellfall für ein akutes Nierenversagen. Es geht dabei um die Frage, in welcher Weise die folgenden Größen durch Furose-

mit beeinflusst werden:

- 1) Die Filtration
- 2) Die Diurese
- 3) Die filtratbezogene
Diurese

M E T H O D E

Die Versuche wurden an 32 Sprague-Dawley-Ratten mit einem mittleren Gewicht von 280 g durchgeführt. Es wurden zwei Versuchsgruppen gebildet:

- 1) Bei 18 Tieren wurde durch Aderlaß der Blutdruck auf Werte zwischen 25 und 130 mm Hg gesenkt.
- 2) 14 Tiere bekamen zusätzlich 20 mg/kg Furosemid injiziert.

Die mit 60 mg/kg Körpergewicht Nembutal narkotisierten Ratten wurden tracheotomiert. Dann wurde die linke a.carotis ext. freigelegt, kanüliert und über einen kurzen Plastikschlauch an ein Quecksilbermanometer angeschlossen. Um eine blutige Druckmessung durchführen zu können, wurden 0,5 ml einer 1 %igen Kalziumheparinlösung pro kg Körpergewicht in die a. carotis ext. injiziert. Durch Aderlaß aus der linken a.carotis ext. wurde eine gezielte Blutdrucksenkung vorgenommen. Danach stellte sich ein konstanter Blutdruck ein, der laufend kontrolliert und eventuell korrigiert wurde. Auf den Mittelwert dieser Messungen wurde das Versuchsergebnis der jeweiligen Ratte bezogen. Darauf wurde den Tieren der zweiten Versuchsgruppe 20 mg/kg Furosemid in die v. saphena injiziert.

Nach einer Wartezeit von 15 Minuten wurde durch Punktion die Blase entleert und den Tieren der zweiten Versuchsreihe ein Blasenkatheter gelegt. Anschließend wurde 20 Minuten lang 1%-iges Inulin in isotoner NaCl-Lösung (7,5 mg/kg/min) und darauf 70 Minuten lang 1,667 mg/kg/min Inulin infundiert. Nach der 90-minütigen Infusionszeit wurden nach Abklemmen des Nierenstiels beide Nieren entfernt, halbiert, in Glasschälchen gegeben und gewogen. Blut wurde aus der Bauchorta entnommen. Anschließend wurde mit Doppelbestimmungen der Inulingehalt der linken und der rechten Nierenabschnitte, des Blasenurins und des Plasmas nach der Methode von Little bestimmt.

Inulinbestimmung

Reagenzien: NaOH-Lösungen: 4n, 0,85n, 0,5n

HCl: konz., 5n, 2,5n, 0,5n

Somoggi-Enteiweißreagenz:

10 %-iges Zinksulfat

0,5n NaOH

Resorcinthioharnstoffreagenz:

0,1 Resorcin

0,25 g Thioharnstoff ad 100 ml Eisessig.

6 ml 0,85n NaOH und frisches Gewebe in Kolben 10 Minuten in kochendes Wasserbad und gelegentlich schütteln. Abkühlen auf Zimmertemperatur. 2 ml 2,5n HCl zugeben und mit 0,5n HCl neutralisieren (oder mit 0,5n NaOH).

10 ml 10 %ige Zinksulfatlösung und 10 ml 0,5n NaOH hinzugeben und mit aqua dest. auf 50 ml auffüllen. 15 Minuten stehen lassen und durch Whatmann Nr. 42 Filter filtrieren. Zu 3 ml des Filtrates 1 ml Resorcin-Reagenz und 6 ml konz. HCl geben. 10 Minuten in 80° Wasserbad erhitzen. 2 Minuten in kaltes Wasser stellen und ca. 3 Minuten abdunkeln. Photometrieren bei 520 μ Wellenlänge.

Bemerkungen zur Methode

- 1) Mit dem Quecksilbermanometer wird der mittlere arterielle Druck in der a.carotis gemessen und nicht der systolische Druck. Dies hängt mit der Trägheit des Quecksilbers gegenüber einer Pulsfrequenz von ca. 300 pro Minute zusammen. Es entsprechen 102 mmHg einem systolischen Druck von 120 - 125 mmHg gemessen mit dem strain gauge, 42 mmHg entsprechen 55 - 60 mmHg (GESSLER u.M. 1965).
- 2) Es ist anzunehmen, daß die Nembutalnarkose einen Einfluß auf die Nierenfunktion ausübt. Es wurde bei beiden Versuchsgruppen dieselbe Narkose durchgeführt. Dabei tritt in beiden Tierkollektiven der gleiche Fehler auf. Er kann daher bei einem Vergleich beider Tiergruppen vernachlässigt werden.
- 3) Inulin ist ein Polysaccharid, das praktisch proportional zu seiner Plasmakonzentration im Ultrafiltrat

ausgeschieden wird. Es wird nachträglich im Tubulus weder resorbiert noch zusätzlich sezerniert. Aus der Konzentration von Inulin im Urin und im Plasma läßt sich das Volumen des Filtrates berechnen.

Es wurde behauptet, daß Inulin auch sezerniert und resorbiert werde (SOLOMON u.M. 1965) Eine Reihe von experimentellen Arbeiten konnte jedoch die Brauchbarkeit von Inulin für die Messung des Glomerulumfiltrates beim Warmblüter nachweisen (BAUMANN u. M. 1965, GUTMANN u.M., MESSCHAU u.M.).

- 4) Beim akuten Nierenversagen des Menschen wird mit einer Furosemiddosis von 500 mg i.v. pro Tag das Wirkungsmaximum erreicht. 1000 mg Furosemid i.v. pro Tag entfalten keinen zusätzlichen Effekt (HEIDLAND, HENNEMANN, WIGAND). Bei einem 75 kg schweren Menschen entsprechen 500 mg Furosemid einer Dosis von 6,7 mg/kg Körpergewicht. Im Vergleich dazu scheint die in den vorliegenden Untersuchungen verwendete Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht sehr hoch. Für das Tierexperiment wurde die pharmakodynamische Maximaldosis von Furosemid mit Werten von 5 bis 25 mg/kg Körpergewicht bestimmt (MUSCHAWECK und HAJDU, HOOK und WILLIAMSON). Die in den vorliegenden Untersuchungen gegebene Furosemiddosis von 20 mg/kg Körpergewicht liegt damit im Bereich der pharmakodynamischen Maximaldosis.

Ergebnisse

Mittelwerte sind mit $\pm \sigma$ angegeben. σ wurde nach der folgenden Formel berechnet: $\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum x^2 - \bar{x} \sum x}{n-1}}$.

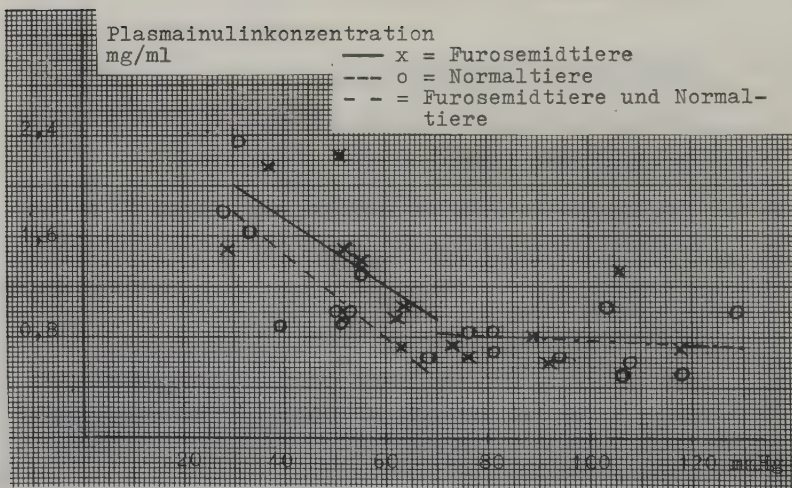


Abb. 1: Plasmainulinkonzentration in Abhängigkeit vom Blutdruck

Abbildung 1 zeigt die Inulinkonzentration im Plasma in Abhängigkeit vom Blutdruck.

Im Blutdruckbereich oberhalb 70 mm Hg unterscheiden sich die Plasmainulinkonzentrationen von Normaltieren und Furosemidtieren nicht. Sie liegen im Durchschnitt

bei $0,77 \pm 0,24$ mg/ml. Bei Blutdruckwerten unterhalb 70 mm Hg steigen die Inulinkonzentrationen von Furosemidtieren und Normaltieren mit fallendem Blutdruck an. Normaltiere und Furosemidtiere unterscheiden sich nicht. Die für den Anstieg der Furosemidtiere berechnete Regressionsgerade hat die Gleichung $y = 2,906 - 0,028x$. Die Regressionsgerade der Normaltiere folgt der Gleichung $y = 2,77 - 0,033x$. Die Regressionsgerade für Normaltiere und Furosemidtiere im Blutdruckbereich oberhalb 70 mm Hg lautet $y = 0,956 - 0,0019x$.

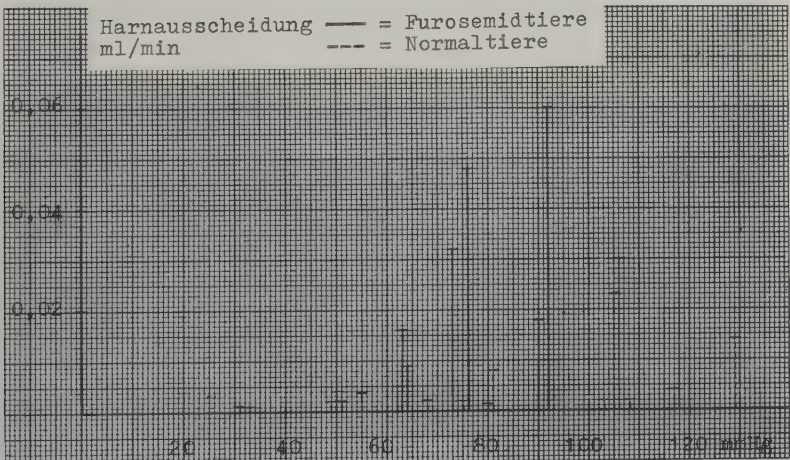


Abb2: Harnausscheidung in ml/min in Abhängigkeit vom Blutdruck

Abbildung 2 stellt die Harnausscheidung in ml/min in Abhängigkeit vom Blutdruck dar.

In beiden Tiergruppen beginnt die Diurese bei einem Blutdruck von 50 mm Hg.

Bei Blutdruckwerten zwischen 50 und 80 mm Hg steigt die Harnausscheidung der Furosemidtiere kontinuierlich mit dem Blutdruck an. Bei weiter ansteigendem Blutdruck nehmen die Harnmengen nicht mehr zu. Furosemidtiere mit einem Blutdruck über 80 mm Hg scheiden durchschnittlich $0,0456 \pm 0,0254$ ml/min Urin aus.

Die Harnmengen der Normaltiere zeigen keine Abhängigkeit vom Blutdruck. Bei Blutdruckwerten oberhalb 70 mm Hg beträgt die durchschnittliche Harnausscheidung dieser Tiergruppe $0,0063 \pm 0,0074$ ml/min.

Die beiden Mittelwerte sind signifikant verschieden ($p < 0,05$).

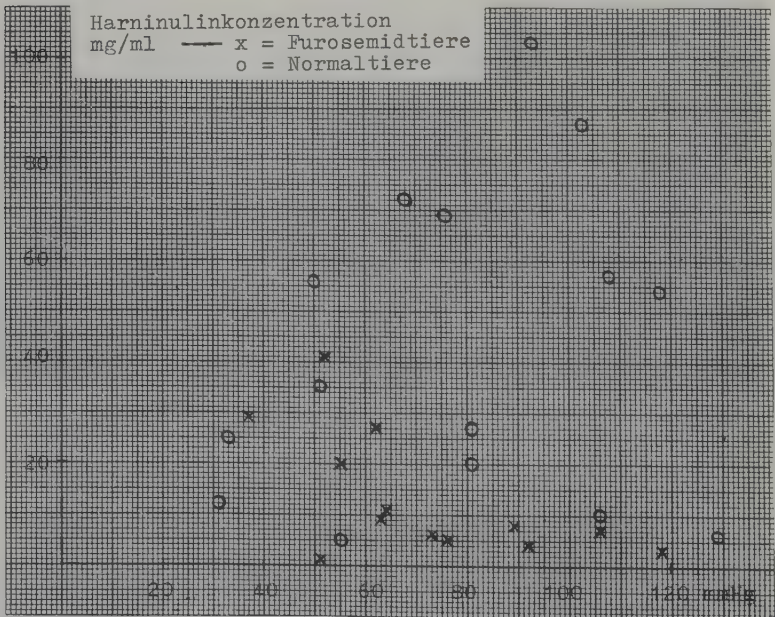


Abb.3: Inulinkonzentration im Urin in Abhängigkeit vom Blutdruck

Abbildung 3 zeigt die Inulinkonzentration, die nach einer Versuchszeit von 90 Minuten in der Blase festgestellt wurde, in Abhängigkeit vom Blutdruck. Die Urin-inulinkonzentrationen sind mg/ml angegeben.

Bei den Normaltieren steigen die Werte mit größer werdendem Blutdruck steil an bis zu einem Blutdruck von 80 mm Hg. Bei weiter ansteigendem Blutdruck bleiben sie bei breiter Streuung konstant.

Die Harninulinkonzentrationen der Furosemidtiere fallen im Blutdruckbereich zwischen 50 und 80 mm Hg mit steigendem Blutdruck ab. Oberhalb 80 mm Hg bleiben sie im wesentlichen konstant und schwanken um einen Mittelwert von $5,44 \pm 2,44$ mg/ml.

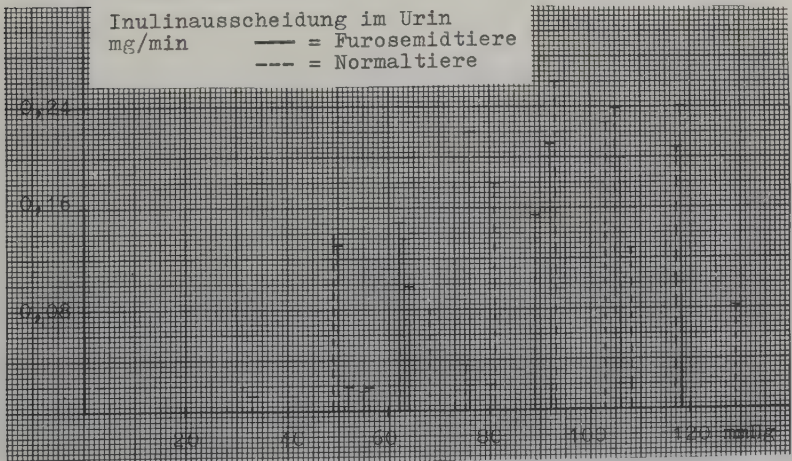


Abb.4: Pro Minute im Urin ausgeschiedene Inulinmenge
in Abhängigkeit vom Blutdruck

In Abbildung 4 ist die pro Minute im Urin ausgeschiedene Inulinmenge in Abhängigkeit vom Blutdruck dargestellt. Die ausgeschiedenen Inulinmengen sind in mg/min angegeben.

Normaltiere und Furosemidtiere zeigen keinen Unterschied in den ausgeschiedenen Inulinmengen. Die Streubreite der Normaltiere ist größer als die der Furosemidtiere. Die Inulinausscheidung beginnt bei einem Blutdruck von 50 mmHg. Zwischen 50 und 80 mmHg steigen die ausgeschiedenen Inulinmengen kontinuierlich mit dem Blutdruck an. Oberhalb von 80 mmHg bleibt die Inulinausscheidung im Urin konstant. Dabei ergibt sich für die Furosemidtiere ein Mittelwert von $0,203 \pm 0,036$ mg/min und für die Normaltiere ein Mittelwert von $0,17 \pm 0,085$ mg/min. Die beiden Mittelwerte sind nicht signifikant verschieden ($p < 0,05$).

Während die bisherigen Bilder nur gemessene Werte zeigten, sind auf den folgenden Abbildungen errechnete Werte dargestellt. Es handelt sich um folgende Quotienten:

$$UV/P, T/P, 100 \cdot V/GFR .$$

Die Substanzmenge in einem Flüssigkeitsvolumen errechnet sich aus der Konzentration der Substanz in der Flüssigkeit multipliziert mit dem Flüssigkeitsvolumen. Dementsprechend ist die in einer Minute im Urin ausgeschiedene Substanzmenge: Konzentration der betreffenden Substanz im Urin (U) multipliziert mit dem Urinvolumen (V), das in der Minute ausgeschieden wird. Ebenso gilt für die filtrierte Substanzmenge: Konzentration im ^{Ultra}Urinfiltrat (P)

multipliziert mit der filtrierte Flüssigkeitsmenge (GFR). Hat man eine Substanz, die in der gleichen Menge wie filtriert auch ausgeschieden wird, in den Tubuli also weder resorbiert noch sezerniert wird, so gilt: $U \cdot V = P \cdot \text{GFR}$.

Den Quotienten UV/P bezeichnet man als Clearance einer Substanz. In den vorliegenden Versuchen wurde zur Bestimmung des Glomerulumfiltrates die Inulinclearance verwendet.

Den Quotienten T/P erhält man, wenn man die Inulinkonzentration im Nierengewebe durch die Inulinkonzentration im Plasma teilt. Die Inulinkonzentrationen im Nierengewebe setzen sich zusammen aus dem Inulin im Tubuluslumen, im Nierenblut und in der interstitiellen Flüssigkeit. Bei Anurie wird während der Dauer der Inulininfusion ein vermindertes Filtrat völlig resorbiert (GESSLER u.M. 1964). Das Inulin reichert sich intratubulär an. Bei Anurie ist die Inulinkonzentration im Nierengewebe der Filtration direkt ^oproportional. Dementsprechend läßt T/P unter den Bedingungen der Anurie Rückschlüsse auf das Glomerulumfiltrat zu. $100 V/\text{GFR}$ gibt in Prozent den Teil des Glomerulumfiltrates an, der als Harn ausgeschieden wird. Unterschiedliche Werte dieses Quotienten für Furosemidtiere und Normaltiere sind als Folge der Furosemidapplikation anzusehen. Dementsprechend ermöglicht $100 V/\text{GFR}$ Aussagen über die Wirkungsstärke von Furosemid bei bestimmten Blutdruckwerten und den dazugehörigen Glomerulumfiltraten.

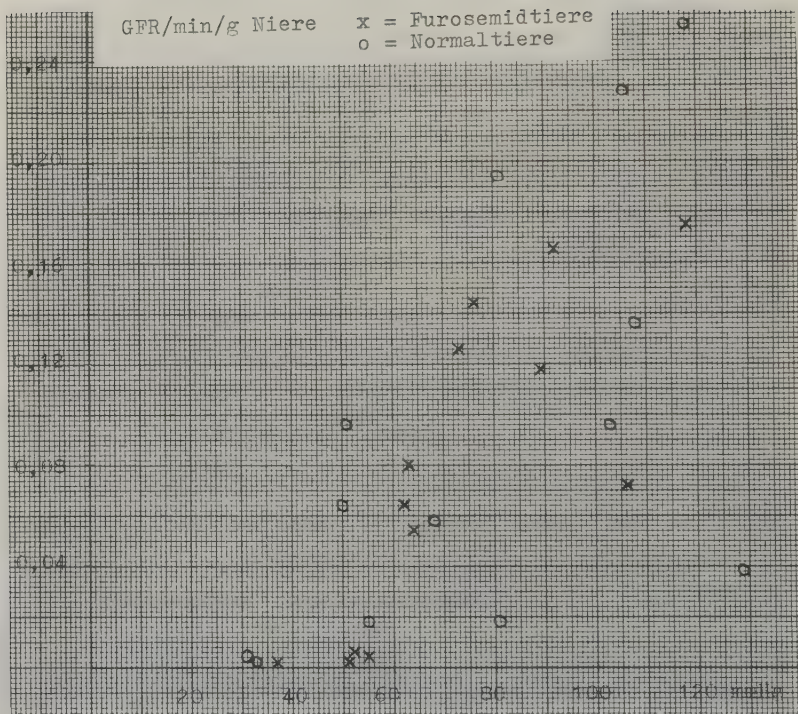


Abb.5: GFR/min/g Niere in Abhängigkeit vom Blutdruck

Abbildung 5 zeigt das von den Nieren pro Minute und pro Gramm filtrierte Volumen in Abhängigkeit vom Blutdruck. Furosemidtieri und Normaltiere zeigen keinen Unterschied hinsichtlich der Glomerulumfiltrate. Die Glomerulumfiltrate liegen bei Blutdruckwerten unterhalb 50 mm Hg bei 0. Zwischen 50 und 80 mm Hg steigen sie kontinuierlich mit dem Blutdruck an. Oberhalb 80 mm Hg bleiben die Filtrate bei breiter Streuung konstant.

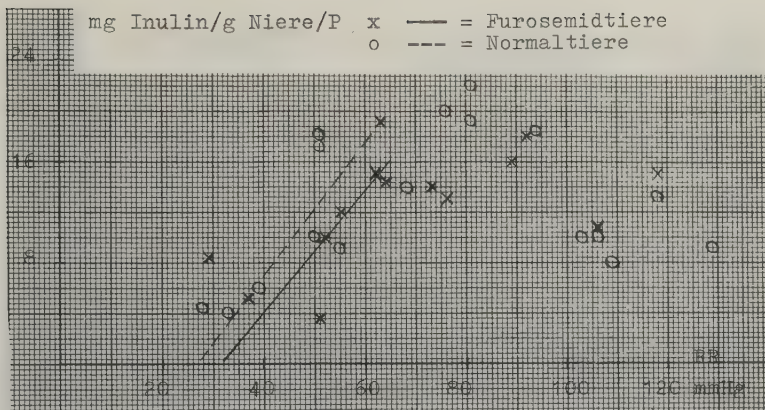


Abb.6: T/P in Abhängigkeit vom Blutdruck

Abbildung 6 stellt die Inulinkonzentration in der Niere geteilt durch die Plasmainulinkonzentration (= T/P) dar in Abhängigkeit vom Blutdruck.

Versuchstiere und Normaltiere unterscheiden sich nicht.

Im Blutdruckbereich zwischen 30 und 65 mm Hg steigen die Werte für den Quotienten T/P kontinuierlich mit dem Blutdruck an. Die für den Anstieg der Normaltiere errechnete Regressionsgerade folgt der Gleichung $y = 0,536x - 14,46$.

Für die entsprechende Gerade der Furosemidtiere ergibt sich folgende Gleichung: $y = 0,496x - 15,9$.

Der Signifikanzberechnung zufolge können beide Gerade als identisch betrachtet werden.

Die Maximalwerte von T/P liegen bei Faktor 18 im Blutdruckbereich zwischen 65 mm Hg und 80 mm Hg. Mit weiter ansteigendem Blutdruck sinken die Werte für T/P wieder ab und liegen bei Blutdruckwerten oberhalb 100 mm Hg bei Faktor 10.

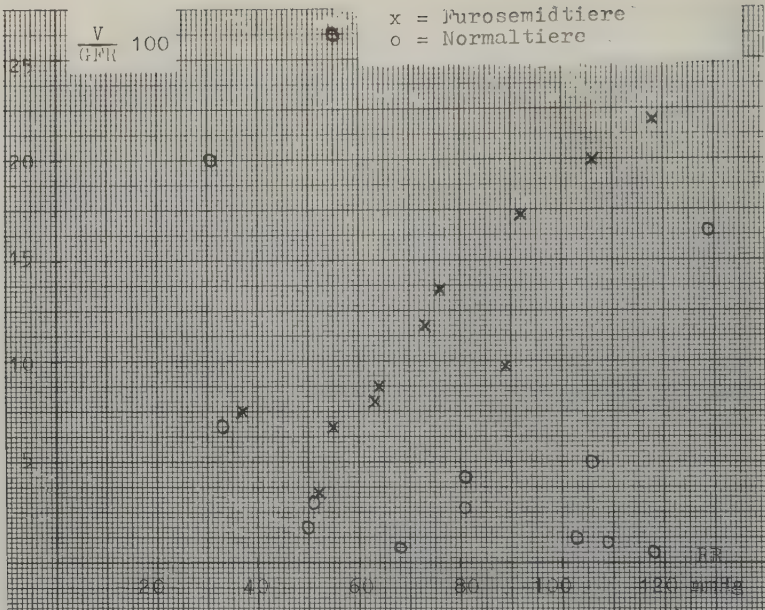


Abb. 7: 100 V/GFR in Abhängigkeit vom Blutdruck.

In Abbildung 7 ist die filtratbezogene Diurese in Abhängigkeit vom Blutdruck dargestellt.

Die filtratbezogene Diurese der Furosemidtiere nimmt bei Blutdruckwerten oberhalb 50 mm Hg mit steigendem Blutdruck kontinuierlich zu. Die fraktionelle Harnausscheidung der Normaltiere fällt bei Blutdruckwerten unter 80 mm Hg mit steigendem Blutdruck ab. Bei Blutdruckwerten oberhalb 80 mm Hg ändert sich die filtratbezogene Diurese der Normaltiere nicht mehr. Bei Blutdruckwerten um 50 mm Hg liegen die filtratbezogene Diuresen von Normaltieren und Furosemidtieren im selben Bereich.

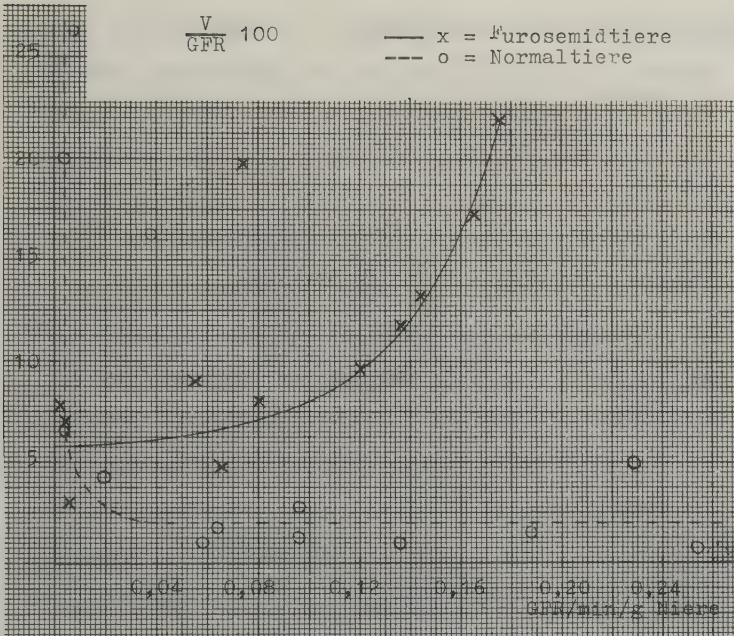


Abb. 8: $100 \frac{V}{GFR}$ in Abhängigkeit von $GFR/min/g \text{ Niere}$.

In Abbildung 8 ist die filtratbezogene Diurese in Abhängigkeit von dem pro Minute und pro Gramm Niere filtrierten Flüssigkeitsvolumen dargestellt. Mit ansteigendem Filtrat fällt die fraktionelle Harnausscheidung der Normaltiere steil ab. Im Filtratbereich oberhalb 0,08 ml/min/g Niere bleibt die filtratbezogene Diurese der Normaltiere konstant.

Bei den Furosemidtieren liegt die filtratbezogene Diurese im niedrigsten gemessenen Filtratbereich bei Werten, wie sie auch für die Normaltiere bestimmt wurden. Mit steigendem Glomerulumfiltrat steigt die filtratbezogene Diurese dieser Tiere zunehmend steiler an. Die eingezeichneten Kurven sind freihand gezeichnet.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

- 1) Die Plasmainulinkonzentrationen von Normaltieren und Furosemidtieren unterscheiden sich nicht.
- 2) UV/P (Produkt aus Inulinkonzentration im Urin und Harnmenge geteilt durch die Plasmainulinkonzentration) wird durch Furosemid nicht verändert.
- 3) Die T/P-Quotienten (Inulinkonzentration im Nierengewebe geteilt durch die Plasmainulinkonzentration) beider Versuchsgruppen unterscheiden sich nicht. T/P nimmt bei Blutdruckwerten zwischen 30 und 65 mm Hg mit steigendem Blutdruck zu und fällt bei Blutdruckwerten oberhalb 80 mm Hg mit steigendem Blutdruck ab.
- 4) Die von beiden Versuchsgruppen im Harn ausgeschiedenen Inulinmengen sind nicht different.
- 5) Im Blutdruckbereich zwischen 50 und 80 mm Hg nehmen die Harninulinkonzentrationen der Normaltiere mit steigendem Blutdruck zu, die der Furosemidtiere ab. Bei Blutdruckwerten oberhalb 80 mm Hg bleiben die Harninulinkonzentrationen konstant.
- 6) Die Diurese beginnt in beiden Tiergruppen bei einem Blutdruck von 50 mm Hg. Die Harnmengen der Furosemidtiere steigen bis 80 mm Hg blutdrucklinear an und bleiben dann, signifikant über der mittlere Harnausscheidung der Normaltiere liegend, konstant.

- 7) Die filtratbezogene Diurese der Furosemidtiere steigt kontinuierlich mit dem Blutdruck an. Auf das Filtrat bezogen steigt die fraktionelle Harnausscheidung dieser Tiere mit zunehmendem Filtrat zunehmend steiler an.

Die filtratbezogene Diurese der Kontrolltiere fällt bei Blutdruckwerten unter 80 mm Hg mit steigendem Blutdruck ab und bleibt bei weiter ansteigendem Blutdruck konstant. Den gleichen Verlauf zeigt die fraktionelle Harnausscheidung dieser Tiere in Abhängigkeit vom Filtrat.

Besprechung der Ergebnisse

Bei den Normaltieren setzt die Diurese mit einem Blutdruck von 50 mm Hg ein. Die Harnmengen dieser Tiergruppe zeigen keine Abhängigkeit von der Größe des Glomerulumfiltrates. Da in der Niere über 90 % des Ultrafiltrates wieder resorbiert werden, ist dies verständlich. Eine direkte Abhängigkeit der Urinmenge vom Blutdruck, wie sie KRAMER beschrieben hat, konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Bei höheren Blutdruckwerten treten jedoch vermehrt höhere Harnmengen auf. Diese Tatsache läßt sich damit deuten, daß die Markgefäße nicht die weitgehende Autonomie der Rindengefäße besitzen. Damit nimmt die Durchblutung der Markgefäße mit steigendem Blutdruck zu. An der Gesamtdurchblutung der Niere macht sich dies nur wenig bemerkbar. Eine Erhöhung der

Markdurchblutung führt zu erhöhtem Abtransport von osmotisch wirksamen Substanzen. Damit wird die Wirksamkeit des Gegenstromsystems vermindert. Als Folge davon läßt die Konzentrationsfähigkeit der Niere unter sonst gleichen Bedingungen nach, so daß die Urinmenge ansteigt (KRAMER).

Wie bei den Kontrolltieren beginnt auch bei den Furosemidtieren die Diurese bei einem Blutdruck von 50 mm Hg. Der Diuresebeginn wird damit durch Furosemid nicht verändert. In den ausgeschiedenen Harnmengen unterscheiden sich die Furosemidtiere deutlich von den Kontrolltieren. Bei Blutdruckwerten zwischen 50 und 80 mm Hg führt Furosemid zu einer blutdrucklinearen Diuresesteigerung. Oligurische Tiere werden in diesem Bereich zunehmend polyurisch. Die Versuchsreihe enthält nur vier Furosemidtiere mit einem mittleren arteriellen Druck über 80 mm Hg. Diese geringe Zahl läßt keine sichere Aussage darüber zu, ob in diesem Blutdruckbereich die ausgeschiedenen Harnmengen mit steigendem Blutdruck ebenfalls zunehmen. Es bleiben jedoch Harninulinausscheidung und Harninulinkonzentrationen konstant. Dies spricht gegen einen Diureseanstieg. Damit stimmen bei der Furosemidgruppe Diurese und Glomerulumfiltrat im Verlauf überein.

Bei arteriellen Mitteldrücken unter 90 mm Hg ist der hydrostatische Druck in den Glomerulumkapillarschlingen praktisch genau so groß wie der arterielle Mitteldruck.

Bei arteriellen Drucken über 90 mm Hg wird der Druck in den Glomerulumkapillarschlingen durch eine Kontraktion des vas afferens konstant bei 85 mm Hg gehalten. Diesen Vorgang nennt man Autoregulation. Er bewirkt, daß bei höheren arteriellen Drucken Glomerulumfiltrat und Nierendurchblutung konstant bleiben (ULLRICH). Die Größe des Glomerulumfiltrates wird damit vom arteriellen Blutdruck und von der renalen Autoregulation bestimmt. Daß bei den Furosemidtieren Diurese und Glomerulumfiltrat den selben Verlauf zeigen, während bei den Kontrolltieren die Diurese vom Glomerulumfiltrat völlig unabhängig ist, läßt vermuten, daß bei den Furosemidtieren das Ausmaß der Diurese von der renalen Hämodynamik entscheidend mitbestimmt wird. Ein weiterer Hinweis auf diese Abhängigkeit könnte sein, daß der größte Teil des Furosemids durch tubuläre Sekretion in das Tubuluslumen gelangt (DEETJEN). Tubulär sezerniert werden kann nur das Furosemid, das auf dem Blutweg in die Nieren gebracht wird.

Die im Harn ausgeschiedenen Inulinmengen sowie die Quotienten UV/P und T/P lassen Rückschlüsse auf die Größe des Glomerulumfiltrates zu.

Inulin wird im tubulären System in einem ins Gewicht fallenden Ausmaß weder resorbiert noch sezerniert (BAUMANN u.M., GUTMAN u.M., MESSCHAU u.M.). Demgemäß kommt Inulin

praktisch allein durch glomeruläre Filtration zur Ausscheidung. Die im Urin ausgeschiedenen Inulinmengen werden folglich von der Größe des Glomerulumfiltrates bestimmt. Somit können die ausgeschiedenen Inulinmengen bei gleich hoher Plasmainulinkonzentration in beiden Tierkollektiven als Hinweis auf die Größe des Glomerulumfiltrates verwendet werden. Sie sind in beiden Tiergruppen gleich groß und zeigen den selben Verlauf wie UV/P. Die Inulinausscheidung läßt damit keine Beeinflussung des Glomerulumfiltrates durch Furosemid erkennen.

Wie bereits erwähnt gibt die Clearance einer Substanz ($=UV/P$) die Größe des Glomerulumfiltrates in ml/min an. Da Urininulinkonzentration, Harnmenge und Plasmainulinkonzentration erst nach einer Versuchszeit von 90 Minuten und nicht pro Minute bestimmt wurden, ist die berechnete Inulinclearance zur Messung des Glomerulumfiltrates nur mit Einschränkung verwendbar. Sie stellt den Mittelwert eines Versuchszeitraumes von 90 Minuten dar. Entscheidend ist, daß die glomeruläre Filtration in diesem Zeitraum durch Furosemid nicht verändert wird. Weitere Bestätigung findet dieses Ergebnis durch das Verhalten von T/P, Urininulinausscheidung und Plasmainulinspiegel, die für beide Tiergruppen gleich sind. Bei Blutdruckwerten über 80 mm Hg bleibt die Inulinclearance konstant. Die Konstanz der glomerulären Filtration im Blutdruck-

bereich oberhalb 80 mm Hg wird dadurch bestätigt, daß Urininulinausscheidung und Plasmainulinspiegel in diesem Blutdruckbereich ebenfalls konstant bleiben. Daß sich das Glomerulumfiltrat bei höheren arteriellen Drucken nicht mehr verändert, läßt sich mit der renalen Autoregulation erklären. Wie bereits erwähnt versteht man unter der renalen Autoregulation die Tatsache, daß das Glomerulumfiltrat bei einem Blutdruck zwischen 90 und 250 mm Hg konstant bleibt (STUDY und SHIPLEY, THURAU und WOBER, OCHWADT). Möglicherweise handelt es sich dabei um ein rein myogenes Phänomen (ULLRICH). Experimentellen Arbeiten zufolge scheint das Renin-Angiotensin-System bei der renalen Autoregulation keine bedeutende Rolle zu spielen (GAGNON u.M., SCHMID und FOJAS). Mit Furosemid konnte im Experiment die Autoregulation der Nierendurchblutung durchbrochen werden (KIIL u.M.). Die Durchblutung des Nierenmarkes unterliegt offensichtlich nicht der Autoregulation (ULLRICH). Den T/P-Quotienten erhält man, wenn man die Inulinkonzentration des Nierengewebes durch die Inulinkonzentration des Plasmas teilt. Er ermöglicht eine Abschätzung des Glomerulumfiltrates unter den Bedingungen der Anurie. Wie oben erwähnt setzt sich die Inulinkonzentration im Nierengewebe aus dem Inulin im Tubuluslumen, im Nierenblut und in der interstitiellen Flüssigkeit zusammen. Wenn bei Anurie ein vermindertes Filtrat völlig resorbiert wird,

reichert sich das Inulin intratubulär an, wie GESSLER und M. auflichtmikroskopisch mit Lissamin-grün zeigen konnten. Bei Anurie ist die Inulinkonzentration im Nierengewebe der Filtration direkt proportional. In beiden Tiergruppen beginnt die Filtration bei einem Blutdruck von 30 mm Hg, also mit Überschreiten des kolloidosmotischen Druckes im Blut und des Druckes in der Bowmanschen Kapsel. Die Maximalwerte von T/P liegen bei beiden Tierkollektiven bei Blutdruckwerten um 80 mm Hg. Furosemid verändert unter den gegebenen Bedingungen weder Beginn noch Anstieg der Filtration. Bei weiterem Ansteigen des Blutdruckes fällt T/P wieder ab, während Harnmenge, Filtrat, Urininulinausscheidung und Plasmainulinspiegel konstant bleiben. Bei Konstanz dieser Werte muß ein Absinken des T/P in einem verminderten Inulingehalt der Nieren begründet sein. Da der verminderte Niereninulingehalt nicht auf einer vermehrten Inulinausscheidung im Urin beruht, muß er seine Ursache in der renalen Hämodynamik haben. Am wahrscheinlichsten ist ein vermehrter Abtransport von Inulin auf dem Blutweg aus der Niere. Dies ist möglich, weil die Durchblutung des Nierenmarkes nicht der Autoregulation unterliegt, sondern mit steigendem Blutdruck zunimmt (KRAMER, ULLRICH). Inulinausscheidung im Urin, Inulin-clearance und T/P geben keinen Hinweis darauf, daß Furosemid unter den gegebenen Bedingungen die glomeruläre Filtration verändert.

Beide Tiergruppen zeigen keinen Unterschied in den ausgeschiedenen Inulinmengen. Für differente Harninulinkonzentrationen ist daher die furosemidbedingte unterschiedliche Diures als Ursache anzusehen. Die Harninulinkonzentrationen lassen sich somit als ganz grober Hinweis auf die Wirkungsstärke von Furosemid verwenden. Bei Blutdruckwerten um 50 mm Hg sind die Harninulinkonzentrationen beider Tiergruppen gleich. In diesem Bereich zeigt eine Furosemidapplikation offensichtlich keine Wirkung. In den Sammelrohren wird durch osmotische Wasserabgabe an das eigentliche Gegenstromsystem der Harn konzentriert. Dabei steigt die Harnkonzentration steil an (ULLRICH). Dies ist bei den Normaltieren der Fall. Bei Gabe von Furosemid ist die Resorption von Kochsalz gehemmt. Die in die Henleschen Schleifen und in die Sammelrohre eintretende Flüssigkeitsmenge ist entsprechend vergrößert. Das Gegenstromsystem wird dadurch "überschwemmt". Der osmotische Druck des Endurins nähert sich in diesen Fällen mit steigender Diurese immer mehr dem des Plasmas (ULLRICH).

Die filtratbezogene Diures gibt den Teil des Glomerulumfiltrates in Prozent an, der als Harn ausgeschieden wird. Sie ermöglicht wesentlich genauere Aussagen über die Wirkungsstärke von Furosemid bei bestimmten Blutdruckwerten und den dazugehörigen Glomerulumfiltraten als

die Harninulinkonzentrationen. Den Verlauf der filtratbezogenen Diurese der Normaltiere kann man mit dem Verhalten von Glomerulumfiltrat und Diurese erklären.

Die Diurese bleibt über den ganzen Blutdruckbereich hin im wesentlichen konstant. Das Glomerulumfiltrat steigt zunächst blutdrucklinear an und bleibt dann ebenfalls konstant. Ein Anstieg des Glomerulumfiltrates bei gleichbleibender Diurese muß zu einem Absinken von V/GFR , der filtratbezogenen Diurese, führen. In dem Bereich, in dem sich Glomerulumfiltrat und Diurese nicht ändern muß auch die filtratbezogene Diurese konstant bleiben. Untersuchungen ergaben, daß unter Furosemid die fraktionelle Harnausscheidung mit steigendem Glomerulumfiltrat abnimmt (DEETJEN, REUBI und VORBURGER). Dies läßt sich folgendermaßen erklären:

Unter Furosemid kommt es zu einem Anstieg der intratubulären Flüssigkeitsmenge, zu einer Erhöhung des Intratubulären Druckes und zur Tubulusdilatation. Dies führt zur Verlängerung der Kontaktzeit der intratubulären Flüssigkeit mit der Tubuluswand. Während der verlängerten Kontaktzeit kommt es zu einem Ausgleich der behinderten Wasserresorption. Dieser Ausgleich findet nur statt, solange die intratubuläre Flüssigkeitsmenge so groß ist, daß sie zu einer Tubulusdilatation führt (DEETJEN).

Bei den Untersuchungen von DEETJEN lagen die Glomerulumfiltrate über einer Filtratmenge von 0,2 ml/min/g Niere.

Bei den vorliegenden Untersuchungen dagegen liegen die Filtrate unter 0,2 ml/min/g Niere. Es ergibt sich ein Anstieg der fraktionellen Harnausscheidung mit steigendem Glomerulumfiltrat. Der Anstieg läßt sich mit der Theorie von DEETJEN in Einklang bringen, wenn man annimmt, daß bei einem Glomerulumfiltrat unter 0,2 ml/min/g Niere die filtrierte Flüssigkeitsmenge zu klein ist, um zu einer Tubulusdilata-tion zu führen. Es kommt damit nicht zur Verlängerung der Kontaktzeit und damit auch nicht zum Ausgleich der behinderten Wasserresorption.

Der größte Teil des Furosemids tritt durch tubuläre Sekretion in die tubuläre Flüssigkeit ein. Dabei ist die maximale Sekretionsrate vom intratubulären Urinfluß abhängig und wird von einer kritischen Konzentration der sezernierten Substanz in der tubulären Flüssigkeit begrenzt (DEETJEN).

Wenn man voraussetzt, daß mit steigendem Glomerulumfiltrat intratubulärer Urinfluß und intratubuläre Flüssigkeitsmenge zunehmen, dann werden die Bedingungen für die tubuläre Sekretion von Furosemid mit steigendem Glomerulumfiltrat günstiger. Furosemid seinerseits führt über eine Hemmung der tubulären Natriumresorption zu einer Hemmung der tubulären Wasserresorption. Als Folge der verminderten Wasserresorption kommt es zu einem Anstieg

von intratubulärer Flüssigkeitsmenge und intratubulärem Urinfluß. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit zu einer höheren Furosemidsekretion. Auf diese Weise fördert Furosemid seine eigene Sekretion (DEETJEN 1966).

Man kann damit die Zunahme der filtratbezogenen Diurese als Folge einer vermehrten Furosemidmenge in der intratubulären Flüssigkeit ansehen. Möglicherweise ist für den Anstieg der filtratbezogenen Diurese neben dem beschriebenen Mechanismus auch die renale Durchblutung von Bedeutung. Ein Hinweis darauf könnte sein, daß der Anstieg der filtratbezogenen Diurese linear zum ansteigenden arteriellen Blutdruck erfolgt. Dabei steigt zumindest im Blutdruckbereich unter 90 mm Hg die renale Durchblutung linear zum arteriellen Blutdruck an (STUDY und SHIPLEY). Nach LINGARDH u. M. nimmt bei langsamer Exsanguination die renale Durchblutung parallel zum Blutdruck ab.

Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse kann gesagt werden, daß es unter Furosemid zu keiner Verschlechterung der Nierenfunktion kommt. Beginn und Höhe der Filtration werden durch Furosemid nicht verändert. Auf den Diuresebeginn hat Furosemid ebenfalls keinen Einfluß. Es besteht damit nicht die Gefahr, daß es im akuten Nierenversagen durch eine Therapie mit sehr hohen Dosen von

Furosemid zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommt. In den vorliegenden Versuchen besteht die Wirkung von Furosemid in einer Steigerung der ausgeschiedenen Harnmenge. Die obere Grenze der Dosierung wird damit allein vom Auftreten unerwünschter extrarenaler Komplikationen bestimmt. Da im extrem eingeschränkten Filtratbereich die Wirksamkeit von Furosemid mit steigendem Glomerulumfiltrat zunimmt, wird der Therapieeffekt umso größer sein, je besser die Nierenfunktion zur Zeit des Eingreifens ist. Daraus resutiert, daß die Therapie während der Entwicklungsphase des akuten Nierenversagens beginnen muß.

ZUSAMMENFASSUNG:

Die vorliegenden Untersuchungen beschäftigen sich mit der Frage, in welcher Weise Furosemid bei experimenteller Oligo-Anurie durch Entblutungskollaps Diurese, Filtration und filtratbezogene Diurese beeinflusst. Durch dosierten Aderlaß aus der a. carotis ext. kam es zur Entblutung mit definiertem Blutdruckabfall.

Die Versuche wurden an 32 Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt. Die Tiere hatten bis zum Versuchsbeginn freien Zugang zu Nahrung und Wasser. Es wurden zwei Versuchsgruppen gebildet:

- 1) Bei 18 Tieren wurde durch Aderlaß der Blutdruck auf Werte zwischen 25 und 130 mm Hg gesenkt.
- 2) 14 Tiere bekamen zusätzlich 20 mg/kg Furosemid injiziert.

Nach einer Wartezeit von 15 Minuten wurde allen Tieren eine 1-%ige Lösung von Inulin in physiologischer Kochsalzlösung infundiert. Nach Beendigung der 90 Minuten dauernden Infusion wurden die Inulinkonzentrationen in Nierengewebe, Urin und Plasma nach der Methode von LITTLE bestimmt. Das Glomerulumfiltrat wurde bei Harn ausscheidenden Tieren über die Inulin-clearance, bei anurischen Tieren über die Inulinkonzentration im Nierengewebe bestimmt.

Die Ergebnisse lassen sich folgendermaßen interpretieren:

- 1) Die Diurese setzt in beiden Tiergruppen bei einem Blutdruck von 50 mm Hg ein. Bei den Normaltieren konnte eine Abhängigkeit der Diurese vom Blutdruck oder vom Glomerulumfiltrat nicht nachgewiesen werden. Bei den Furosemidtieren entspricht der Verlauf der Diurese dem Verlauf des Glomerulumfiltrates. Dabei nimmt die Diurese im Blutdruckbereich zwischen 50 und 80 mm Hg kontinuierlich mit dem Blutdruck zu und bleibt bei weiter ansteigendem Blutdruck konstant. Dieses Ergebnis läßt vermuten, daß bei den Furosemidtieren das Ausmaß der Diurese von der renalen Hämodynamik mitbestimmt wird.
- 2) Furosemid beeinflußt die glomeruläre Filtration unter den gegebenen Bedingungen nicht. Die Filtration beginnt bei einem Blutdruck von 30 mm Hg und nimmt bis zu einem Blutdruck von 80 mm Hg kontinuierlich mit dem Blutdruck zu. Bei weiter ansteigendem Blutdruck bleibt das Glomerulumfiltrat konstant. Das Verhalten der Filtration erklärt sich aus der renalen Hämodynamik.

3) Die filtratbezogene Diurese wurde im Filtratbereich unter 0,2 ml/min/g Niere untersucht. Bei den Normaltieren sinkt die filtratbezogene Diurese zunächst mit steigendem Glomerulumfiltrat ab und bleibt dann im Filtratbereich über 0,08 ml/min/g Niere konstant.

Bei den Furosemidtieren steigt die filtratbezogene Diurese mit größer werdendem Glomerulumfiltrat zunehmend steiler an. Dieses Verhalten kann mit dem von DEETJEN beschriebenen Mechanismus erklärt werden. Möglicherweise ist dabei auch die renale Durchblutung von Bedeutung, da die filtratbezogene Diurese mit steigendem Blutdruck kontinuierlich zunimmt.

Unter den gegebenen Bedingungen führt Furosemid zu einer Steigerung der Harnausscheidung ohne dabei die Filtration zu beeinträchtigen. Damit wird die obere Grenze der Dosierung vom Auftreten unerwünschter extrarenaler Komplikationen bestimmt.

LITERATURVERZEICHNIS

- ABESHOUSE, B.S.: Renal decapsulation. Review of literature and report of 10 cases. J.Urol.(Baltimore) 53, 27 (1945)
- BAUMANN, K. H. OELERT, G. RUMRICH, K.J. ULLRICH:
Ist Inulin zur Messung des Glomerulumfiltrates beim Warmblütler geeignet?
Pflügers Arch.ges. Physiol. 282,238 (1965)
- BELL, G., A.M. HARPER:Effect of hemorrhage on blood flow through renal cortex of the dog. J. appl Physiol. 28, 583 - 588 (1970)
- BIRTCH, A.G., M. ZAKHEIM, L.G. JONES, A.C. BERGER:
Redistribution of Renal Blood Flow Produced by Furosemid and Ethacrynic Acid.
Circulat. Res. 21, 869 -878 (1967)
- BOHLE, A., J. JAHNECKE: Vergleichende histometrische Untersuchungen an bioptisch und autoptisch gewonnenem Nierengewebe mit normaler Funktion und bei akutem Nierenversagen, Klin. Wschr. 42, 1 (1964)
- BRENNER, B.M., R.J. KLEIMOWITZ, F.S. WRIGHT, R.W. BERLINER:
An Inhibitory Effect of Furosemide on Sodium Reabsorption by the Proximal

- Tubule of the Rat Nephron.
J.clin.Invest. 48, 290 (1969)
- BRODY, M.J., J.B. HOOK, A.H. BLATT, H.E. WILLIAMSON:
Effect of several diuretics on auto-
regulation of renal blood flow.
Arch.int.Pharmacodyn. 180, 114 - 120
(1969)
- BRUN, C.: Acute anuria: a study based on renal
function tests and aspiration biopsy
of the kidney.
Copenhagen: Munksgaard 1954
- BUCHBORN, E.: Symposion über Furosemid
Bad Homburg v.d.H. 1963
(Herausgeber Farbwerke Hoechst A.G.)
- BUCHBORN, E., S. ANASTASAKIS: Angriffspunkt und Wirkungs-
mechanismus von Furosemid am distalen
Nephron des Menschen.
Klin.Wschr. 42, 1127 - 1131 (1964)
- BUCHBORN, E., H. EDEL: Akutes Nierenversagen
In: Handbuch der inneren Medizin, 8. Band
2. Teil: Nierenkrankheiten, Springer
Verlag 1968, S. 942
- BYWATERS, E.G.L.: Ischemic muscular necrosis
J. Amer.med.Ass. 124, 1103 (1944)
- BYWATERS, E.G.L., G. STEAD: The production of renal failure
following injection of solution containing
myohaemoglobin.
Quart. J. exp. Physiol 33, 53 (1944/46)

- CASTRO, L.A.: Zur hochdosierten Diuretikatherapie bei akutem Nierenversagen.
In: Medikamentöse Therapie bei Nierenerkrankungen
Thieme Verlag 1971, S. 213
- CASTRO, L., G. GAHL, M. KESSEL: Zur Anwendung hoher Furosemiddosen bei akutem Nierenversagen.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 75,
130 - 132 (1969)
- DARMADY, E.M., F. STRANACK: Microdissection of the nephron in disease Brit. med. Bull. 13,21
(1957)
- DEETJEN, P.: Mikropunktionsuntersuchungen zur Wirkung von Furosemid.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 284, 184 -
- 190 (1965)
- DEETJEN, P.: Micropuncture studies on site and mode of diuretic action of furosemide
Ann. N.Y. Acad.Sci. 139, 408 - 415
(1966)
- DEETJEN, P.: Micropuncture Studies of Diuretics in Rats. 3. Internat. Congress of Nephrology, Washington 1966
Verlag S. Karger, Basel, New York,
1967, Band 1, S. 250

- DEETJEN, P.: The Localization of Transport Processes in the Nephron and their Inhibition by Diuretic Agents as Analyzed by Micropuncture Techniques.
In: Renaler Transport und Diuretika
Internat. Symp. Feldafing 1968
Springer Verlag, 1969, S. 215
- FLANIGAN, W.J., R.N. KHURI, D.E. OKEN: Micropuncture study of experimental tubular necrosis
J. clin. Invest. 42, 932 (1963)
- FRITZ, K. W., FREYLAND M., R. WILDBRANDT, W. PIEHL, P. CITOLER:
Ergebnisse einer hochdosierten Langzeit-
- Furosemidtherapie bei chronischer Nieren-
insuffizienz.
In: Medikamentöse Therapie bei Nierenerkrankungen 4. Freiburger Tagung über Fortschritte der Nephrologie
Thieme Verlag, 1971, S. 229
- FÜLGRAFF, G., K. WOLF, J. ADELMANN, A. KRIEGER: Zum Wirkungsmechanismus von Diuretika (Die Wirkung von Furosemid auf den O_2 - Verbrauch der Niere).
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. 263, 485 (1969)
- FÜFGRAFF, G., K. WOLF, J. ADELMANN, A. KRIEGER: Die Wirkung von Furosemid auf das Verhältnis von Na-Resorption zu O_2 -Verbrauch an der Hundeniere

In: Aktuelle Probleme des Elektrolyt- und
Wasserhaushaltes

VI. Symp. Ges. Nephrol., Wien, 1968

Verlag d. Wiener Mediz. Akademie, 1969, S. 119

GAGNON, J.A., H. KELLER, W. KOKOTIS, R. SCHRIER: Analysis
of role of renin angotensin system in auto-
regulation of glomerular filtration.

Amer. J. Physiol. 219/2, 491 - 496 (19707)

GESSLER, U.: Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung
der akuten Anurie.

1. Sympos. Ges. Nephrol. 1962

GESSLER, U., D. ANDERS, M. HÜLLMANN: Experimentelle Unter-
suchungen zur Entstehung der akuten Anurie
beim hämorrhagischen Kollaps

Klin. Wschr. 43, 765 (1965)

GESSLER, U., A. LORETH, K. SCHRÖDER, M. STEINHAUSEN:
Experimentelle Untersuchungen über die
glomeruläre Filtration anurischer Ratten
nach Hämatinvergiftung.

Klin. Wschr. 44, 628 (1966)

GESSLER, U., K. SCHRÖDER: Experimenteller Beitrag zur Patho-
genese der akuten Anurie.

In: Normale und pathologische Funktionen des
Nierentubulus III. Symp. Ges. Nephrol. 1964
Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart, 1965

- GESSLER, U., K. SCHRÖDER: Experimental Studies on the GFR
during Acute Anuria
III. Int. Cong. Nephrology, Washington 1966,
Abstracts
- GRANDCHAMP, A., G. AYER, J. SCHERRER, B. TRUNIGER:
Intrarenal hemodynamics of the rat kidney
determined by the xenon washout technique.
Nephron 8/1, 33-45 (1971)
- GUTMANN, J., C.W. GOTTSCHALK, W. LASSITER: Micropuncture
study of inulin absorption in the rat
kidney Science 147, 753 (1965)
- HEIDLAND, A., H. HENNEMANN, M. WIGAND: Dosiswirkung und
optimale Infusionsgeschwindigkeit bei termi-
naler Niereninsuffizienz
In: Medikamentöse Therapie bei Nierener-
krankungen 4. Freiburger Tagung über Fort-
schritte der Nephrologie Thieme 1971, S. 221
- HEIDLAND, A., K. KLÜTSCH, H. HENNEMANN, U. LÖWENSTEIN,
H.J. KUSCHKE: Einfluß von Diuretika auf die fraktionelle
Flüssigkeits- und Elektrolyteexcretion bei
eingeschränkter Nierenfunktion.
In: Renaler Transport und Diuretika
Internat. Sympos. Feldafing 1968, Springer
1969, S. 395
- HENNEMANN, H., A. HEIDLAND, H.J. KUSCHKE: Verhalten des
sympathicoadrenalen Systems nach intra-
venöser Diuretikagabe Verh.dtsch.Ges.
inn. Med. 75, 123-127 (1969)

HOLLENBERG, N. , D. ADAMS, D. OKEN, H. ABRAMS, J. MERRILL:

Acute renal failure due to nephrotoxins.

Renal hemodynamic and angiographic studies
in man.

New Engl. J. Med. 282, 1329-1334 (1970)

HOLZGREVE, H.: In: Renaler Transport und Diuretika

Internat. Sympos. Feldafing 1968, Springer
1969, S. 392

HOLZGREVE, H., A. FRICK, G. RUMRICH, M. WIEDERHOLT, K.J. ULLRICH:

Wirkungsweise von Diuretika auf den trans-
tubulären Transport von Natriumchlorid

III. Symp. Ges. Nephrol., Verlag H. Huber 1964

HOOK, J.B., H.E. WILLIAMSON: Addition of the saluretic

action of furosemide to the saluretic action
of other agents J. Pharmacol. exp. Ther.
148, 88 (1965)

KABIERSKE, E.: Die Chromniere

Diss. Breslau 1880

KIIL, F, J. KJEKSHUS, E. LÖYNING: Role of autoregulation

in maintaining glomerular filtration rate at
large urine flow

Acta physiol.scand. 76, 24-39 (1969)

KLÜTSCH, K., L. NAUMANN, W. GEORGI, J. GROSSWENDT:

Intrarenale Hämodynamik in experimenteller
hämorrhagischer Hypotension

In: Pathogenese und Klinik des akuten Nieren-
versagens Symp. d. 4. med. Klinik Nürnberg
1969, Thieme 1971, S. 16

- KRAMER, K.: Fortschritte der normalen Physiologie der Niere Klin. Wschr. 37, 109 (1959)
- KRAMER, K., K.J. ULLRICH (Herausgeb.)
Nierensymposium Göttingen 1959, Thieme Verlag 1960
- KRAUSE, H., T. DUME, K. KOCH, B. OCHWADT: Intratubulärer Druck glomerulärer Kapillardruck und Glomerulumfiltra nach Furosemid und Hydrochlorothiazid Pflügers Arch. ges. Physiol. 295, 80-89 (1967)
- MELNICK, P.J.: Acute interstitial nephritis Arch. Path. 36, 499 (1947)
- LINGARDH, G., T. MUTH, T. OLIN: Renal blood flow in dogs studied by means of a dye dilution technique. Scand. J. Urol. Nephrol. 3, 281-290 (1969)
- LINGARDH, G., T. MUTH, T. OLIN: Simultaneous determination of renal blood flow and glomerular filtration rate without ureteric catheterization. Scand. J. Urol. Nephrol. 4, 252-258 (1970)
- LITTLE, J.M.: A modified diphenylamine procedure for the determination of inulin. J. biol. Chem. 180, 747 (1949)
- MENG, K.: Mikropunktionsuntersuchungen über die saluretische Wirkung von Hydrochlorothiazid, Acetazolamid und Furosemid. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. exp. Path. 257, 355 (1967)

- MENG, K.: Lokalisation der renalen Wirkung von Diuretika durch intraluminale Infusion in die Henle Schleife
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. exp. Path. 263, 238 (1968)
- MEG, K.: Zum renalen Wirkungsmechanismus der Diuretika
D.M.W. 95, 2089-2094 (1970)
- MESSCHAU, J.: W.DAYTON, H. SCHMID, F. WATTS: The utilization of J¹³¹ labeled renografin as an inulin substitute for renal clearance rate determination.
Radiology 81, 974 (1963)
- MUSCHAWECK, R., P. HAJDU: Die salidiuretische Wirksamkeit der 4-Chlor-N-(2-furyl-methyl)-5-sulfamoyl-anthranilsäure.
Arzneimittel-Forsch. 14, 44 (1964)
- OCHWADT, B.: Zur Selbststeuerung des Nierenkreislaufes
Pflügers Arch. ges. Physiol. 262, 207 (1956)
- OLIVER, J., M. Mac DOWELL, A. TRACY: The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injuri, renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischেমuric episode
J. clin. Invest. 30, 1317 (1951)
- POMERANZ, B.H., A.G. BIRTCH, A.C. BARGER: Neural of intra-renal blood flow Amer.J.Physiol. 215, 1067-1081

- PONFICK, E.: Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Transfusion.
Virchows Arch. path. Anat. 62, 273 (1875)
- REUBI und VORBURGER: Wirkung der Diuretika bei eingeschränkter Nierenfunktion.
In: Diureseforschung, VI. Sympos. Freiburg 1966, Verlag Georg Thieme
- ROSENTHAL, J., R. BOUCHER, W. NOWACZYNSKY, J. GENEST:
Akute Veränderungen von Plasmavolumen
Plasmareninaktivität und Plasmaaldosteronkonzentration bei Gesunden nach forcierter Natriurese und Diurese durch Furosemid.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 74, 423-426 (1968)
- SARRE, H., U. GESSLER: Zur Pathogenese der Schockniere
Med. Klin. 52, 2115 (1963)
- SCHIRMEISTER, J., H. WILLMANN: Über Harnsäure- und andere Clearances nach intravenöser Gabe von Furosemid beim Menschen.
Klin. Wschr. 42, 623 (1964)
- SCHMID, H.E., J.E. FOJAS: Renin release, renal autoregulation, and sodium excretion in the dog.
Amer. J. Physiol. 219/2, 464 (1970)

- SCHRÖDER, K., U. GESSLER: Glomeruläre Filtration bei
experimenteller Anurie.
In: Pathogenese und Klinik des akuten
Nierenversagens Symp. der 4. med. Klinik
Nürnberg 1969
Thieme Verlag 1971, S. 33
- SHEHADEH, J., D. MAUDE, W. SCOTT, A.K. SOLOMON:
Absorption of inulin by the renal tubule of rat.
Physiologist 7, 254 (1964)
- SHIPLEY, R. E., R.S. STUDY: Change in Renal Blood Flow,
Extraction of Inulin, Glomerular Filtration
Rate, Tissue Pressure, and Urine Flow, with
Acute Alteration of Renal Artery Blood
Pressure.
Amer. J. Physiol. 167, 676 (1951)
- SMITH, H.W.: The Kidney
New York: Oxford University Press 1951
- SMITH, H.W.: Acute renal failure. Kaiser Found. Med. Bull.
6, 18 (1958)
- SOLOMON, A.K., J. SHEHADEH, D. MAUDE, W. SCOTT: Inulin
absorption by necturus proximal tubule
and some consequence there of secretion
and excretion.
In: Sekretion und Exkretion, II. Internat.
Symp. d. Ges. Deutsch. Naturforscher u.
Ärzte, Springer 1965

- SUZUKI, F., K. KLÜTSCH, A. HEIDLAND: Stop-flow-Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Furosemid. Klin. Wschr. 42, 529 (1964)
- THOENES, W., K.H. LANGER, A. WARNING: Funktionsmorphologische Studien zur energetischen Insuffizienz des Nierentubulus. Untersuchungen an der Rattenniere nach Oberflächenbetropfung mit Kaliumcyanid. Klin. Wschr. 46, 696 (1968)
- THURAU, K.: Intrarenal Action of Angiotensin
In: Renaler Transport und Diuretika,
Internat. Symp. Feldafing 1968, Springer
Verlag 1969, S. 173
- THURAU, K., J. SCHNERMANN: Die Natriumkonzentration an den Macula densa Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat. Klin. Wschr. 43, 410 (1965)
- THURAU, K., E. WOBER: Zur Lokalisation der autoregulatorischen Widerstandsveränderungen in der Niere. Pflügers Arch. ges. Physiol. 274, 533 (1962)
- VAN SYLKE, D.D.: The effects of shock on the kidney
Ann. intern. Med. 28, 701 (1948)
- ULLRICH, K.J.: In: Keidel, Lehrbuch der Physiologie, Thieme Verlag 1966, 2. 227 ff.

- VORBURGER, Chr.: Die akute Wirkung des Diuretikums Furosemid auf das Glomerulumfiltrat, die renale Hämodynamik, die Wasser-, Natrium-, Chlorid-, Kaliumausscheidung und auf den Sauerstoffverbrauch der Nieren.
Klin.Wschr. 42, 833 (1964)
- VORBURGER, Chr., A.M. HARVEY, R.C. MALVIN: Direkter Nachweis der renalen Hyperämie nach intravenöser Injektion von Furosemid beim Hund.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. exp. Path. 261, 346 (1968)
- ZOLLINGER, H.: Anurie bei Chromoproteinurie.
Thieme Verlag 1952
- ZOLLINGER, H.: Die hämatogenen interstitiellen Nephritiden Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 58, 153 (1952)

Herrn Professor Dr. U. GESSLER danke
ich sehr herzlich für die Überlassung
des Themas und seine freundliche
Unterstützung

Herrn Dr. K. Schröder danke ich für
wertvolle Ratschläge zum experimen-
tellen Teil dieser Arbeit

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft
danke ich für die Unterstützung, die
diese Arbeit ermöglichte

L e b e n s l a u f

Am 4. August 1946 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. Leonhard Bauereiß und seiner Ehefrau Marie, geb. Doppler, in Nürnberg geboren.

In Nürnberg besuchte ich 4 Jahre lang die Volksschule und anschließend 9 Jahre lang das humanistische Melanchthon - Gymnasium, wo ich im Juli 1968 die Reifeprüfung ablegte.

Während meines gesamten Studiums war ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg immatrikuliert. Das Studium nahm ich im Winter-Halbjahr 1965/66 auf. Im November 1966 bestand ich das Vorphysikum, im Mai 1968 das Physikum und im Juli 1971 das Staatsexamen.

Kurt Bauereiß

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990